FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE RENNES

Année 1961 N° 161

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

François COMPÈRE

Né le 3 Janvier 1934, à la LA FLÊCHE (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le 18 Avril 1961

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANTIBIO-CORTICOTHÉRAPIE TOPIQUE EN DERMATOLOGIE

Président : Monsieur le Professeur SAMBRON

Membres du Jury : Monsieur le Professeur LEROY
Monsieur le Professeur VIVIEN
Monsieur le Docteur SABOURAUD
Agrégé des Facultés de Médecine

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549206_0007

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A TOUTE MA FAMILLE

A notre Président de Thèse

Monsieur le professeur SAMBRON
Professeur de Pathologie Interne et Générale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la Présidence ce cette Thèse
Hommage respectueux

Aux Membres de Notre Jury :

Monsieur le Professeur LEROY
Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Monsieur le Professeur VIVIEN
Professeur de Thérapeutique
Croix de Guerre 1939-1945.

Monsieur le Docteur SABOURAUD
Agrégé des Facultés de Médecine.

Hommage respectueux

Au Docteur A. GUY
Médecin du Centre Hospitalier du Mans

Au Docteur MEUNIER
Dermatologiste
Chef du Service de Dermatologie à l'Hôpital du Mans

Qui nous ont prodigué leurs conseils
Avec nos sincères remerciements

Au Docteur J. BARANGER

Chirurgien honoraire de l'Hôpital du Mans

Membre associé national de l'Académie de Chirurgie

Chevalier de la Légion d'honneur

Au Docteur J. MAURY

Chirurgien de l'Hôpital du Mans

Au Docteur A. F. LEMANISSIER

Pneumophtisiologue de l'Hôpital du Mans

Chevalier de la Légion d'honneur

Au Docteur J. RABOURDIN

Pneumophtisiologue de l'Hôpital du Mans

Au Docteur J. KENZINGER

Médecin de l'Hôpital du Mans

Au Docteur J. LANGEVIN

Médecin de l'Hôpital du Mans

Nous avons été leur Interne

Hommage respectueux

SITUATION HOSPITALIÈRE

Interne des Hopitaux du Mans

à dater du 1er février 1959

(Concours des 19 et 20 janvier 1959)

INTRODUCTION

On sait le rôle important joué en dermatologie par deux phénomènes pathologiques bien souvent associés, l'inflammation et l'infection.

La thérapeutique pendant longtemps n'a guère évolué, basée sur les antiseptiques locaux, les colorants, etc., dont les présentations varient à l'infini suivant les formules utilisées par chacun.

Depuis quelques années la corticothérapie a pris une part grandissante, notamment dans son utilisation locale. En effet, elle est universellement admise sous cette forme en dermatologie et, si certains auteurs tels HEWITT, puis DEGOS et de GRACIANSKY ont émis des réserves sérieuses, celles-ci ne s'adressent pratiquement qu'à l'utilisation par voie générale.

Le but de cette thèse est de contribuer à l'étude d'une pommade groupant à la fois un dérivé de la cortisone à action anti-inflammatoire puissante (sel soluble d'hexadécadrol), et un antibiotique fungique (néomycine). Nous essaierons de montrer les avantages que présente chacun de ces produits, et les perspectives qu'ils peuvent ouvrir par leur association dans une même présentation.

Nous passerons alors en revue les indications et les limites de cette pommade. Puis nous illustrerons cette thèse par des observations cliniques.

PREMIÈRE PARTIE

INFLAMMATION ET INFECTION EN DERMATOLOGIE

I. — ESSAI DE DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS

L'inflammation est une réaction pathologique de l'organisme. Ses signes cardinaux, au moins à l'échelon cutané, sont connus depuis longtemps puisque dans les traités de CELSE on les trouve cités : rubor, calor et dolor.

De cette époque jusqu'aux travaux de PASTEUR qui aboutirent à la découverte des micro-organismes, la notion d'inflammation n'a pratiquement pas varié. Mais après cette découverte, on considéra les phénomènes inflammatoires comme une simple manifestation secondaire de l'infection, même si celle-ci n'était pas retrouvée. En effet, les agents microbiens étaient alors tenus pour la cause de la plupart des maladies, et, s'ils n'étaient pas identifiés, on considérait que c'était dû seulement à l'insuffisance technique des moyens d'investigation. Il ne faut pas oublier la révolution provoquée par la découverte des micro-organismes.

A l'heure actuelle, une telle conception nous apparaît un peu simpliste; l'inflammation est à elle seule un grand chapitre de la pathologie et son mécanisme encore imparfaitement connu.

On peut la définir comme une réaction de l'organisme à une agression quelconque du milieu. L'infection ne constitue qu'un des facteurs de ce milieu, ceux-ci pouvant être d'origine chimique, physique ou biologique. On voit ainsi qu'il s'agit avant tout d'une réaction aspécifique.

II. — LES PHÉNOMÈNES INFLAMMATOIRES

a) *Point de vue histologique*

Les histologistes connaissent depuis longtemps les phénomènes inflammatoires. Il se produit en premier lieu une hyperhémie au niveau de la lésion : sur la peau c'est l'érythème. Ce phénomène se présente sous forme d'une vasodilatation avec augmentation de la pression des capillaires et de leur perméabilité.

Au stade suivant, il y a extravasation de leur contenu, notamment des grosses molécules de protéines du sang, et afflux de polynucléaires.

Dès lors, au siège même de l'inflammation apparaissent des histiocytes, des plasmocytes et des fibrocytes. Puis se produisent des lésions dégénératives avec des dépôts de fibrine. La phase ultime peut être constituée par des phénomènes de nécrose.

b) *Point de vue biologique*

Les facteurs biologiques sont de découverte déjà ancienne mais leur recherche en pratique courante est relativement récente.

Sur le plan humoral, le signe prédominant est l'élévation de la vitesse de sédimentation globulaire. Moins importante parce que moins souvent recherchée et techniquement plus difficile à mettre en évidence est l'augmentation des alpha et gamma globulines du sérum à l'électrophorèse. On note aussi un accroissement du fibrinogène.

Sur le plan hématologique, il existe en général une hyperleucocytose avec polynucléose.

c) *Point de vue clinique*

Les signes sont connus depuis l'antiquité, surtout au niveau cutané qui nous intéresse plus particulièrement ici.

Le principal, qui découle des constatations histologiques que nous avons citées précédemment, est *l'érythème*. C'est une rubéfaction qui diaparaît à la pression. Secondairement il y a augmentation de la chaleur locale, parfois suintement et oedème du tissu sous-cutané. Les signes subjectifs constants sont la douleur ou le prurit. Les signes généraux sont inconstants, ils sont constitués avant tout par la fièvre.

III. — BIENFAITS ET DANGERS DE CES PHÉNOMÈNES

Les conceptions à ce sujet ont beaucoup varié. Pendant longtemps, l'inflammation a été identifiée à la maladie elle-même. Tenter d'arrêter son processus c'était tenter d'arrêter l'évolution de l'état morbide. Cette opinion a été défendue surtout par BROUSSAIS, qui l'a poussée à son point extrême. Elle n'a pas résisté à la découverte de l'infection microbienne et a été complètement infirmée par les Pastoriens qui eurent tendance à confondre les notions d'infection et d'inflammation.

Le chirurgien anglais HUNTER eut le mérite de suggérer le premier que les phénomènes inflammatoires n'étaient que des processus de défense de l'organisme. Cette idée s'accordait avec la théorie infectieuse en vogue à l'époque mais passa néanmoins alors inaperçue.

Ce n'est que beaucoup plus tard qu'on découvrit que l'organisme possédait plusieurs stades de défense successifs contre l'infection :

— les anticorps d'abord quand il existe un pouvoir bactéricide non spécifique du sérum;

— les processus inflammatoires ensuite, ceux-ci s'efforçant d'édifier des barrières pour enfermer les agents microbiens jusqu'à ce qu'ils puissent être détruits sur place ou éliminés vers le milieu extérieur. Ils jouent en quelque sorte un rôle de localisation de l'infection.

La connaissance de ces mécanismes est très récente. Elle ne date que des travaux de MOGABGAB, THOMAS et SCHWARTZMANN sur l'action anti-inflammatoire des hormones du cortex surrénalien. Ces auteurs constatèrent que la destruction des phénomènes inflammatoires favorisait la généralisation d'une infection.

Mais alors, si l'inflammation est un moyen de défense de l'organisme elle paraît bénéfique pour lui, et pourquoi lutter contre elle ? Nous allons voir qu'il peut se présenter plusieurs cas où cela devient nécessaire.

a) L'infection n'est pas seule à provoquer une réaction inflammatoire. Nous avons vu qu'il s'agissait d'une réaction aspécifique. Si elle est déclenchée par des agents agressifs ou toxiques de nature chimique ou physique par exemple, elle ne peut guère préserver l'organisme lorsqu'ils sont très diffusibles. Elle n'est alors « qu'un filet de pêche utilisé comme moustiquaire » (UNGAR).

b) Dans le cas d'une infection même, la réaction inflammatoire peut devenir trop intense, dépasser le but protecteur primitif et devenir alors plus dangereuse que l'invasion microbienne agressive pour l'organisme. Lutter contre elle devient d'autant plus justiciable dans ce cas qu'on dispose actuellement d'antibiotiques efficaces. D'autre part, l'infection peut être plus tenace que la barrière inflammatoire qui s'épuise avec le temps et devient une protection illusoire.

c) Enfin la réaction inflammatoire est, si l'on peut dire, un moyen de protection de luxe pour l'organisme. Si elle doit se prolonger longtemps, ou se développer dans un organe vital, ou encore si elle est très étendue, elle épuisera l'organisme ou sera susceptible de provoquer des lésions graves mettant la vie en danger.

IV. — PHÉNOMÈNES INFLAMMATOIRES AU NIVEAU DE LA PEAU

Ils sont très souvent rencontrés, étant communs à de nombreuses dermatoses d'étiologies apparemment différentes. Les agents agressifs susceptibles de les provoquer sont les mêmes que pour les autres territoires de l'organisme. Ils peuvent donc être de natures diverses :

— physique (brûlure par exemple);

— chimique (produits caustiques ou toxiques);

— allergique (sans doute l'étiologie la plus fréquente, mais suivant un mécanisme extrêmement complexe imparfaitement connu et encore discuté);

— infectieuse.

Cette dernière étiologie semble ici la plus importante parce que la plus fréquente, seule ou associée à une autre. Si l'infection est évidente dans les très nombreuses pyodermites, elle jouerait un rôle primordial dans les dermatoses dont l'étiologie était considérée comme très différente, notamment dans les dermatoses allergiques.

Il semble en effet qu'un facteur infectieux ait une part considérable dans les eczémas et les dermatoses bulleuses. CHARPY et ses collaborateurs ont, les premiers, mis l'accent sur l'intervention d'un facteur de diffusion d'origine microbienne dans les eczémas. MISHER et STOCK émettent la même hypothèse, qui semble démontrée actuellement. DELMOTTE a pu montrer en effet que 92 % des souches microbiennes isolées dans les eczémas étaient productrices d'hyaluronidase. On voit donc l'importance du tandem infection-inflammation au niveau de la peau.

A la suite de ces données, on conçoit qu'une thérapeutique associant localement en dermatologie un anti-inflammatoire et un anti-infectieux aurait un triple avantage :

a) détruire la flore microbienne, que les germes soient directement responsables de la dermatose à traiter, ou qu'ils soient simplement facteurs d'aggravation par une surinfection;

b) supprimer par un facteur anti-inflammatoire l'hyaluronidase (elle-même produite comme nous l'avons vu par les germes), facteur de diffusion favorisant certaines sensibilisations et l'extension de la dermatose;

c) enfin, même dans les cas où l'infection ne paraît pas jouer un rôle actif et la dermatose relever d'une étiologie différente, il sera utile de la prévenir. Celle-ci pourra toujours se développer à partir des germes saprophytes de la peau dont la pullulation sera favorisée par l'anti-inflammatoire.

DEUXIÈME PARTIE

LES BASES DE LA THÉRAPEUTIQUE ANTI-INFLAMMATOIRE EN DERMATOLOGIE

Jusqu'à ces dix dernières années environ, on ne disposait que de moyens très limités et peu efficaces pour lutter contre l'inflammation au niveau de la peau. Les découvertes de l'ACTH d'abord, puis de la cortisone, ont suscité de grands espoirs.

En dermatologie, notamment, les résultats immédiats furent brillants, parfois même inattendus : on possédait enfin avec ces deux hormones une thérapeutique anti-inflammatoire remarquablement efficace, sans rapport avec ce que l'on connaissait jusque-là. Mais, à ces succès initiaux, succèdèrent de grandes désillusions. Les abus de la cortisone développaient des incidences fâcheuses, parfois désastreuses. On utilisa en effet ces hormones à doses élevées, comme de simples médications symptomatiques, et on eut ainsi à déplorer de graves perturbations du système neuro-végétatif et des principaux métabolismes. De là, la méfiance des dermatologistes à l'égard de la cortico-thérapie par voie générale.

Apparut alors le premier dérivé de la cortisone, l'hydrocortisone. Celle-ci put être employée localement, dans un topique, et se montrer ainsi d'un maniement bien plus facile et bien moins dangereux, l'hormone pénétrant peu dans l'organisme à travers la barrière cutanée.

La corticothérapie de contact apportait à la dermatologie une médication efficace, susceptible de rendre service dans des affections anciennes rebelles aux thérapeutiques classiques. D'autre part, utilisée de cette façon, l'hormonothérapie ne provoquait que peu ou pas de perturbations organiques.

Mais, les recherches continuant, on découvrit de nouveaux corticoïdes de plus en plus puissants. En 1954, ce sont les dérivés halogénés de l'hydrocortisone. Suivent les delta cortisone et delta hydro-cortisone, produits très remarquables puisque leur action anti-inflammatoire se montre déjà 2 à 5 fois plus puissante que celle de l'hydro-cortisone.

En 1958, enfin apparaissent 3 nouveaux dérivés de la cortisone qui s'ajoutent à cette série. Ce sont :

— le 6-méthyl-prednisolone, dérivé de la delta cortisone,

— la triamcinolone, dérivé fluoré,

— l'hexadécadrol dérivé à la fois fluoré et delta.

Nous nous proposons d'étudier l'action d'un topique contenant un sel phosphaté sodique de l'hexadécadrol, dont l'action anti-inflammatoire se montre étonnante et paraît supérieure à tout ce qui est connu jusqu'ici.

LE PHOSPHATE D'HÉXADÉCADROL

Il semblerait intéressant d'utiliser ce corps (1) en application locale. Ses propriétés biologiques paraissent dignes de retenir l'attention à plus d'un titre.

1. ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

Celle-ci se montre expérimentalement environ 300 fois supérieure à celle de l'hydro-cortisone et 100 fois plus puissante que celle de la delta cortisone. Cet avantage est digne du plus haut intérêt car, dans le choix d'un anti-inflammatoire utilisé dans un topique, c'est avant tout l'activité de celui-ci qui intervient. L'hydro-cortisone employée à des concentrations de 1 à 2,5 % a été abandonnée pour la delta hydro-cortisone active à des concentrations de 0,5 %. Avec les nouveaux venus de la série en particulier le phosphate d'hexadécadrol, nous pouvons nous contenter d'une concentration de 0,1 % seulement, suffisante pour exercer une action efficace.

Il y a certainement une hiérarchie des valeurs et, s'il n'est pas toujours souhaitable de recourir à la médication la plus active, celle-ci est souvent indispensable dans certains cas rebelles où les autres anti-inflammatoires ont pu se montrer inopérants ou incapables de dépasser un certain palier d'amélioration. Notons enfin que l'hexadécadrol est un dérivé fluoré de la cortisone et que ROBINSON a pu démontrer que ces dérivés s'avéraient plus avantageux que les autres sur l'eczéma, le prurit vulvaire et les intertrigos notamment.

2. ACTION MÉTABOLIQUE

Celle-ci ne nous intéresse que bien peu ici puisque nous ne nous occupons que de l'application locale du phosphate d'hexadécadrol. Par cette corticothérapie de surface il y a peu de pénétration du produit actif dans l'organisme.

(1) Spécialisé sous le nom de Soludécadron.

3. SOLUBILITÉ

Le dérivé étudié est un phosphate soluble d'hexadécadrol. MAISLER note que les résultats obtenus avec lui sont satisfaisants, non seulement grâce à ses propriétés intrinsèques, mais encore grâce à sa grande solubilité qui permet une meilleure pénétration du produit.

4. PHOSPHATE D'HEXADÉCADROL ET INFECTION

Nous nous permettons de signaler ici une propriété intéressante de ce dérivé pour son utilisation en dermatologie. Dans le test de sensibilité aux infections, il se montre 20 fois supérieur à l'hydro-cortisone. Ce rapport 9 à 10 fois inférieur à son activité anti-inflammatoire permet en effet de penser qu'il ne favorisera que relativement peu les infections.

5. NÉCESSITÉ D'UNE ASSOCIATION AVEC UN ANTI-INFECTIEUX

Malgré tout il faudra se prémunir contre une infection toujours latente, nous l'avons vu dans le premier chapitre, et ceci bien que l'expérimentation ait prouvé la relative supériorité du phosphate d'hexadécadrol dans ce domaine.

LA NÉOMYCINE

L'utilisation de produits ayant un pouvoir anti-inflammatoire puissant nécessite pratiquement l'association d'un anti-infectieux. Reste maintenant à trouver quel anti-infectieux il est souhaitable d'adjoindre.

Dans l'utilisation générale d'un anti-inflammatoire, les dermatologistes restent fidèles aux procédés classiques et font volontiers usage des antiseptiques locaux tels que les colorants (solution de Milian au cristal violet; éosine à 2 %; solution de fluorescéine dans des concentrations variant de 1 % à 0,1 %; hexomédine ou différents ammoniums quaternaires.

Pour ce qui nous concerne, il semblait bien préférable de présenter l'anti-inflammatoire et l'anti-infectieux dans le même topique. Les différents moyens précités étaient impossibles à utiliser, un antibiotique fungique a paru plus pratique. Le choix s'est fixé sur la néomycine.

Celle-ci fut découverte en 1949 par WAKSMANN et LECHEVALIER. Elle suscita dès son apparition de grands espoirs thérapeutiques. Elle est tirée d'un streptomycès voisin du Streptomycès Fradiae.

Elle présente la plupart des avantages que doit posséder un antibiotique présenté dans une pommade. Ceux-là doivent être suivant les critères formulés par SULZBERGER (Yearbook of Derm. and Syph., 1950) :

— spectre d'activité étendu,

— absence d'irritation primaire,

— faible indice de sensibilisation,

— non utilisation par voie générale,

— enfin aspect cosmétologique agréable.

Nous étudierons successivement ces 5 aspects de la néomycine.

1. SPECTRE BACTÉRIOLOGIQUE

La néomycine témoigne *in vitro* d'une action anti-bactérienne très puissante. Or il est évident qu'un antibiotique associé en application à un stéroïde anti-inflammatoire doit avoir le spectre d'action anti-infectieux le plus large possible. Celui de la néomycine est voisin de celui de la streptomycine. On pensa d'ailleurs l'utiliser, surtout au début, comme relais de celle-ci, en particulier contre le bacille de Koch. WASKMANN l'avait annoncée comme « a new antibiotic active against streptomycoresistant bacteria including tuberculosis organism ».

Son spectre est le suivant :

a) Bacilles gram négatif :

— aérobacter aérogénès et bacille de Friedlander,
— escherichia coli (majorité des souches),
— salmonellas,
— shigella,
— pyocyanique,
— proteus.

b) Bacilles Gram positif :

— staphylocoque et bacilles sporulés aérobies,
— streptocoques et pneumocoques accessoirement,
— mycobactéries en particulier le bacille de Koch.

c) Elle est inefficace sur :

— plectridium tetani,
— bacille botulique,
— bacille de la gangrène gazeuse,
— champignons.

Ainsi, la néomycine couvre un spectre antibactérien très étendu. Les tests expérimentaux de sensibilité la montrent active contre la majeure partie des espèces rencontrées dans les infections cutanées. Elle se révèle, d'autre part, plus puissante que la plupart des antibiotiques courants. Des tests de sensibilité *in vitro* à la néomycine ont été faits à l'Hôpital de Galveston (Texas) par LIVINGOOD, SAMCHAL, NILASENA, KING, STEVENSON et MULLINS. Ces tests ont porté sur 74 souches de staphylocoques aureus et hémolytiques, 27 souches de staphylocoques albus et hémolytiques, 20 souches de proteus, 43 souches de streptocoques hémolytiques, 13 souches de pseudomonas.

Simultanément il était fait des tests comparatifs avec la terramycine, la bacitracine, le chloramphénicol, la pénicilline et l'auréomycine. Les résultats indiquent très clairement que la néomycine se montre supérieure aux autres antibiotiques éprouvés

sauf en ce qui concerne le streptocoque hémolytique, bien rarement rencontré en dermatologie.

La même équipe de chercheurs a montré le rôle bactéricide, et non bactériostatique, de la néomycine, en utilisant la méthode de Spicer. Des calculs résiduels ont été faits, et à cet égard, la différence entre la néomycine et les autres antibiotiques était frappante. Dans le cas de celle-ci, les calculs résiduels étaient presque toujours nuls ou seulement quelques germes. Pour la terramycine, l'auréomycine, la bacitracine et le chloramphénicol, ils étaient rarement nuls et presque toujours assez élevés.

WASKMANN et LECHEVALLIER, dans leur article original, notaient déjà que les organismes bactériens ne semblaient pas devenir résistants à la néomycine comme d'autres antiviotiques.

Il est cependant bon de noter que, si la néomycine se montre un anti-microbien extrêmement puissant, elle est inefficace contre les champignons. On pourra donc se trouver avec elle dans l'obligation d'interrompre un traitement si la flore microbienne est remplacée par des champignons. Il s'agit le plus souvent de moniliases.

2. TOLÉRANCE

La plus large expérimentation est celle de KILE, ROCKWELL et SCHWARZ. Elle a porté sur 722 malades; il s'agit donc d'une expérimentation très étendue. Aucun cas d'irritation n'a été observé. D'autre part, ces mêmes auteurs ont largement employé des onguents à base de néomycine sur des zones cutanées ayant au préalable subi des traitements actifs et particulièrement irritatifs : irradiations, congélation et fulguration. Ils font remarquer que, même dans ces cas particuliers, ils n'ont enregistré aucun phénomène d'irritation primaire.

LIVINGOOD et ses collaborateurs, sur une statistique portant sur 264 malades, n'ont, eux non plus, enregistré aucun signe d'irritation. Seuls quelques malades atteints de dermatose étendue se sont plaints d'une sensation de brûlure qui n'a d'ailleurs pas été suffisante pour interrompre le traitement.

3. ABSENCE DE SENSIBILISATION

Cette qualité est ici importante elle aussi. Longtemps les dermatologistes se sont montrés méfiants à l'égard des antibiotiques, dans la crainte d'une sensibilisation toujours redoutable dans leur spécialité.

En ce qui concerne notre point de vue, il est évident qu'il ne s'agit pas de déclencher une sensibilisation sur des terrains déjà prédisposés. En effet comme nous le verrons dans les chapitres suivants les dermatoses d'étiologie allergique sont une des indications principales des corticoïdes présentés en onguent.

LIVINGOOD et ses collaborateurs, qui ont particulièrement étudié la néomycine, ont pratiqué des tests de sensibilité avec un onguent contenant 5 mg/g de l'antibiotique (soit 50 % de plus que dans la préparation que nous avons étudiée). Cette expérience a porté sur 124 cas. Ils ont fait deux applications à 14 jours d'intervalle. Une seule

réaction positive a été observée, encore a-t-elle été attribuée par la suite à l'excipient aqueux utilisé : d'autres tests en effet, pratiqués par la suite sur ce malade avec une solution de néomycine dans du sérum salé aseptique, ont été entièrement négatifs.

KILE et ses collaborateurs ne notent aucun phénomène de sensibilisation dans une statistique plus étendue portant sur 722 cas.

WAREMBOURG et PAUCHANT de Lille signalent, eux aussi, la bonne tolérance de la néomycine en applications locales. Une statistique de SIDI et de ses collaborateurs ne signale que 4 cas de sensibilisation possible sur 61. Ce dernier résultat, bien que moins favorable que celui des expériences précédentes, n'en est pas moins satisfaisant.

Nous ne pouvons mieux faire que d'emprunter notre conclusion à RAVINA : « cette médication aurait enfin l'avantage de ne provoquer aucun accident d'ordre allergique ou irritatif. » (*Presse Méd.*, 24/8/52.)

4. NON UTILISATION PAR VOIE GÉNÉRALE

Ce point est sans doute, sur le plan pratique, le plus important. Ronald CHURCH notait en 1954 : « qu'un antibiotique stable et efficace non utilisé par voie générale et ayant une faible incidence de résistance bactérienne triompherait des opinions les plus valables contre la thérapie antibiotique locale. »

On sait en effet le danger qu'il y a à sensibiliser un malade et à susciter une résistance bactérienne : on court de cette façon le grand risque de compromettre un traitement ultérieur par l'antibiotique considéré, en cas d'infection sérieuse.

Or, si la néomycine a tout d'abord été employée par voie parentérale, notamment contre la tuberculose, elle s'est rapidement révélée toxique et a été abandonnée. Les auteurs anglo-saxons qui ont étudié ce problème ont fait mention de troubles graves :

— c'est en premier lieu une action toxique sur la 8^{e} paire crânienne. CARR et BROWN signalent 4 cas de surdité sur 6 au bout de seulement un mois de traitement;

— en second lieu c'est une action néphro-toxique. DUNCAN note de nombreux cas de néphrites azotémiques irréversibles malgré l'interruption de la médication, et ceci après seulement 5 à 6 jours de traitement.

Ces accidents néphro- et oto-toxiques ont fait abandonner l'usage de la néomycine, qui ne s'emploie actuellement que comme antibiotique intestinal par voie orale.

Il n'y a donc, on le voit, aucune incidence particulière qui empêche d'utiliser la néomycine comme antibiotique de surface, puisque jamais elle n'entrera ultérieurement dans un traitement contre une infection grave.

5. PROPRIÉTÉS COSMÉTOLOGIQUES

Cet aspect de la question est assurément secondaire. Mais nous avons cru bon de le signaler néanmoins.

La néomycine est un composé basique, thermostable, facilement hydrosoluble

et résistant à l'hydrolyse acide. On utilise le sulfate de néomycine; c'est une poudre blanche, amorphe et particulièrement stable. Elle conserve en effet son activité quel que soit le solvant, aqueux ou autre, auquel elle est incorporée. Elle contraste en cela avec les autres antibiotiques employés dans le traitement des dermatoses infectieuses, avec le chloramphénicol notamment. LIVINGOOD a pu ainsi l'expérimenter avec plusieurs excipients : pâtes grasses ou miscibles à l'eau et en solution dans du sérum salé.

Enfin elle est très bien tolérée par les cellules épithéliales. En comparaison l'auréomycine, la terramycine, le chloramphénicol et la bacitracine se montrent inférieurs à elle.

Nous signalerons enfin, en marge de ce chapitre, *un pouvoir cicatrisant* qui paraît propre à la néomycine. NONCLERCQ et ROEDERER rapportent qu'ils ont obtenu des résultats intéressants (70 % de succès) avec une pommade à la néomycine sur des ulcères de jambes. Ils ont d'ailleurs étendu cette méthode à des plaies survenues à la suite de blessures de guerre ou de gelure, et ont ainsi obtenu une cicatrisation de bonne qualité. Cette action accessoire nous a paru digne d'être signalée.

INDICATIONS

1. — *GENERALITÉS*

Les indications de l'association phosphate d'hexadécadrol-néomycine crème sont théoriquement extrêmement étendues. Cette pommade est sensée apporter au niveau des téguments les propriétés :

— d'un corticoïde à haut pouvoir anti-inflammatoire;

— d'un antibiotique à large spectre.

Mais avant tout il faut souligner que, si la corticothérapie de contact est une arme précieuse en dermatologie grâce à ces remarquables possibilités, elle reste néanmoins une thérapeutique uniquement symptomatique dans bien des cas. Il faudra donc adjoindre un traitement étiologique chaque fois que cela sera possible.

Avant de considérer toutes les maladies cutanées qui sont justiciables de l'antibio-corticothérapie locale, nous passerons en revue les variations de sensibilité des différentes parties du corps.

a) Les dermatoses marquant le visage et le cou sont généralement les plus influencées et le plus rapidement, tout spécialement celles des paupières. Notons au passage que ce sont ces régions cutanées qui sont souvent les plus difficiles à atteindre par les thérapeutiques classiques que le malade accepte avec le plus de réticence.

b) La peau de la région ano-génitale réagit aussi immédiatement.

c) Les téguments des membres seront généralement moins réceptifs.

Un autre principe ne doit pas non plus être perdu de vue : le traitement doit être poursuivi suffisamment longtemps. L'amélioration est en effet d'une façon générale très rapide. Comme nous l'avons vu il ne s'agit que d'une médication morbistatique, qui n'empêche pas les rechutes quand on suspend le traitement. Ceci est d'ailleurs sans inconvénient majeur, le corticoïde n'étant pratiquement pas absorbé par l'organisme comme c'est le cas dans la corticothérapie générale.

2. — *INDICATIONS PROPREMENT DITES*

a) *Eczémas divers*

C'est de loin l'indication la plus importante. Les résultats sont obtenus d'une façon plus remarquable dans les eczémas d'origine infectieuse.

Il est à noter que la crème de phosphate d'hexadécadrol-néomycine peut être utilisée sans inconvénient dans les eczémas suintants. Le principe « jamais de pommade sur une lésion suintante » n'a pas de valeur ici. Nous avons pu personnellement traiter de tels cas sans aucun incident et avec de très bons résultats. Cette qualité semble due aux vertus particulières de l'excipient.

Il est bon de remarquer néanmoins qu'il n'est pas souhaitable de traiter ainsi des eczémas très étendus en surface.

b) *Les prurits*

KOEPFLI note dès 1956 l'action remarquable des corticoïdes fluorés sur les lésions prurigineuses. Il cite 80 % de résultats satisfaisants. Nous avons obtenu de très bons résultats dans des prurits anogénitaux dont on connaît pourtant la ténacité.

c) *Les pyodermites*

Elles sont favorablement influencées grâce au large spectre de la néomycine. Par ailleurs, le phosphate d'hexadécadrol tarira le suintement, grand facteur d'entretien de l'infection.

A noter une certaine action sur les éruptions d'herpès, mais celle-ci est inconstante.

d) *Les ulcères de jambes*

Nous avons personnellement obtenu un résultat absolument remarquable sur un ulcère datant de plusieurs mois, avec eczématisation périphérique. Cet ulcère atteignait la superficie d'une pièce de cinq francs et n'avait pas été influencé par les traitements classiques. La cicatrisation a été rapide puisqu'elle était de bonne qualité au bout de 15 jours. Il faut vraisemblablement voir là l'action de la néomycine sur les cicatrisations des plaies. Parallèlement le phosphate d'hexadécadrol a agi sur l'eczéma périphérique.

e) *Autres indications*

Elles sont nombreuses mais secondaires. Nous nous contenterons de les citer. Ce sont les brûlures superficielles de faible étendue, les lucites, parfois les acnés, avec des résultats très inconstants.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'en existe pas de formelles, à part les mycoses cutanées que l'on risquerait d'aggraver puisque la néomycine est sans action sur les champignons.

Il peut être dangereux de traiter des eczémas très étendus notamment chez l'enfant. Bien que l'absorption du phosphate d'hexadécadrol soit à peu près nulle par cette voie, il convient de se méfier.

TROISIÈME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous avons pu réunir 19 observations cliniques de dermatoses traitées par la crème phosphate d'hexadécadrol-néomycine (1).

La plupart d'entre elles ont été rédigées à propos de malades hospitalisés dans le Service de Dermatologie du Centre Hospitalier du Mans, durant notre stage d'Internat. Nous tenons à remercier notre Chef de Service, Monsieur le Docteur MEUNIER, qui a bien voulu nous prodiguer ses conseils pour faire cette expérimentation.

Quelques-unes ont pu être établies grâce à l'obligeance de médecins et d'internes d'autres services, qui ont bien voulu nous signaler certains cas intéressants et nous permettre de suivre sur leurs malades les résultats de notre expérimentation. Nous les en remercions ici.

Observation n° 1

B... Robert, 32 ans.

Malade en traitement depuis 3 mois pour tuberculose pulmonaire.

Se plaint de prurit de la région scrotale depuis quelques semaines.

Est finalement adressé dans le service de dermatologie pour eczéma suintant de la région ano-scrotale.

Traitement de 15 jours par solution de Milian et éosine à 2 %. Sort du service en bonne voie de guérison.

Revient 48 heures plus tard avec une nouvelle poussée d'eczéma.

On utilise alors la crème soludécadron-néomycine. Celle-ci amène une sédation rapide du prurit et de l'inflammation en 2 jours.

Le traitement est continué durant 15 jours au bout desquels le malade quitte le service. Il n'y a plus aucun signe d'eczéma à ce moment.

(1) Nous tenons également à remercier les Laboratoires DELAGRANGE qui ont bien voulu mettre à notre disposition la documentation et le Soludécadron-néomycine crème nécessaire à notre expérimentation.

Observation n° 2

D... Marie-Louise, 72 ans.

Diabétique ancienne, équilibrée par un régime à 160 g d'hydrates de carbone et par 2 comprimés de Dolipol par jour.

Présente depuis 3 mois environ un eczéma de la face, en particulier régions périorbitaires et paupières. La première poussée serait en rapport avec des injections de pénicilline.

La crème soludécadron-néomycine apporte une amélioration nette au bout de 48 heures. On continue le traitement 15 jours.

Un mois après la cessation du traitement il n'y a pas eu de récidive.

Observation n° 3

L... Maria, 57 ans.

Entre dans le service de dermatologie pour eczéma très étendu des 2 membres inférieurs, du thorax et de la face. La crème soludécadron-néomycine est utilisée uniquement au niveau de la face. Le reste est traité par la solution de Milian et une pâte à l'oxyde de zinc.

Le prurit au niveau de la face cède au bout de 24 heures. Le traitement est continué 3 semaines, durée de l'hospitalisation de la malade.

A la sortie il n'y a plus trace d'eczéma et un mois après nous avons l'occasion de voir cette malade.

Il n'y a eu aucune récidive.

Observation n° 4

C... Augustine, 72 ans.

Présente un eczéma localisé à la face externe de la cheville droite. Amélioration rapide mais récidive un mois après, bien que le traitement par la crème soludécadron-néomycine ait été continué 15 jours.

On recommence le même traitement. Sédation aussi rapide que la première fois. Le traitement est continué 3 semaines. Un mois après le second traitement il n'y a pas de récidive.

Observation n° 5

B... Monique, 29 ans.

Eczéma de la face, du cou, du thorax et de la région ano-vulvaire.

On utilise la crème soludécadron-néomycine sur la face et la région génitale.

Le prurit disparaît au bout de 24 heures.

Au bout de 3 jours les lésions de la face ont pratiquement disparu. Il n'existe plus aucun prurit au niveau de la muqueuse génitale. On continue le traitement 15 jours.

Observation n° 6

J... Georges 80 ans.

Erythrodermie d'origine inconnue, probablement infectieuse.

On utilise la crème soludécadron-néomycine sur la face seulement. A ce niveau le prurit disparaît en 48 heures environ. Les lésions persistent durant une semaine, mais à ce moment les lésions du reste du corps ne sont pas encore guéries. Le traitement est continué 3 semaines jusqu'à la guérison des autres lésions et la sortie du service.

Observation n° 7

C... Paul, 25 ans.

Poussée de dysidrose palmaire. Le malade a déjà présenté de telles lésions cutanées 6 mois auparavant.

On utilise d'abord les traitements classiques : solution de Milian et pâte à l'oxyde de zinc. Puis devant l'échec de cette médication au bout d'une semaine on utilise la Goudroline. On n'obtient aucune amélioration.

On utilise alors la crème soludécadron-néomycine. Le prurit cède en 24 heures. Les lésions disparaissent en 3 jours.

Observation n° 8

G... Joséphine, 80 ans.

Cette malade présente depuis plusieurs semaines un ulcère variqueux au niveau de la face externe de la jambe gauche.

Différentes thérapeutiques ont été essayées sans résultats positifs. Puis apparaît une eczématisation de toute la jambe sur une surface de 3 mains environ.

Il est à noter l'intensité particulière du prurit.

On utilise alors la crème soludécadron-néomycine.

Les résultats immédiats sont bons, en particulier en ce qui concerne le prurit. Au bout de 48 heures l'aspect aigu de la lésion a disparu.

Mais, malgré les résultats encourageants, on doit interrompre le traitement, la malade se plaignant de sensations de brûlures. On se doit d'ailleurs de signaler le caractère peu facile de cette malade.

A signaler également une action bénéfique de la pommade sur l'ulcère de la jambe.

Observation n° 9

G... Georgette 25 ans.

Cette malade présente au niveau des deux membres inférieurs un eczéma banal non suintant.

Elle est hospitalisée dans le service de dermatologie. On applique d'abord un traitement à base de solution de Milian et d'une crème à l'oxyde de zinc. Les résultats ne sont pas très rapides et la malade paraissant pressée de sortir de l'hôpital on change le traitement en cours pour la crème soludécadron-néomycine.

Les résultats immédiats sont spectaculaires mais la malade sort au bout de 3 jours.

Observation n° 10

V... Alice, 46 ans.

Cette malade présente un eczéma infecté siégeant au niveau des mains et des jambes.

On utilise d'emblée la crème soludécadron-néomycine.

Au bout du troisième jour du traitement l'aspect de la lésion s'est déjà très amélioré.

Le traitement est continué 15 jours. Au bout de ce temps l'eczéma a complètement disparu.

Observation n° 11

L... Denise, 43 ans.

Eczéma du pavillon de l'oreille droite évoluant par poussées depuis plusieurs années de façon subaiguë.

La crème soludécadron-néomycine enraye la poussée actuelle en 48 heures. Le traitement est continué un mois à raison d'une application par jour pendant 15 jours, puis tous les deux jours ensuite.

Un mois après la fin du traitement il n'y a pas eu de nouvelle poussée.

Observation n° 12

B... Pierre, 26 ans.

Eczéma de la face, en particulier des régions péri-orbitaires et des paupières. Application de crème soludécadron-néomycine.

En 24 heures, disparition totale des lésions et du prurit. Le traitement est continué 15 jours.

Un mois après la fin du traitement il n'y a pas eu de récidive.

Observation n° 13

P... Germaine, 53 ans.

Cette malade présente un eczéma des mains et du visage. L'étiologie en est inconnue bien que la malade veuille rattacher son eczéma à une « permanente à froid » pratiquée par son coiffeur. Mais il n'y a aucune lésion sur le cuir chevelu. C'est la première fois que la malade présente un eczéma.

On utilise la crème soludécadron-néomycine.

Le prurit disparaît au bout d'une demi-journée d'une façon spectaculaire. Les lésions de la face ont disparu les premières en 24 heures. Sur les mains elles persistent 2 jours.

Le traitement est continué 10 jours.

Observation n° 14

C... Catherine, 4 ans.

Eczéma récidivant du conduit auditif externe. Prurit assez important. La crème soludécadron-néomycine nettoie la lésion en 24 heures. Le traitement est continué 15 jours. Pas de récidive un mois et demi après l'arrêt du traitement.

A signaler qu'un traitement par une pommade à l'hydrocortisone, sans antibiotique, avait donné de bons résultats lors d'une précédente poussée mais n'avait pas empêché une récidive.

Observation n° 15

Sœur M... M..., 48 ans.

Infirmière. Présente un eczéma des mains et de la face (paupière surtout) paraissant en rapport avec une sensibilisation à la streptomycine.

On obtient rapidement la sédation de la poussée actuelle après quelques applications de crème soludécadron-néomycine.

Observation n° 16

G... Maurice, 46 ans.

Ce malade entre dans le service de dermatologie en octobre 1960 pour une dermatose généralisée d'apparition brutale, évoquant une érythrodermie.

Il est traité depuis 1949 pour une spondylarthrite ankylosante. Il est à l'heure actuelle grabataire.

On ne retrouve pas d'étiologie valable à la dermatose. Une biopsie cutanée confirme le diagnostic d'érythrodermie de Wilson-Brocq (Pr. Duperrat).

On utilise la crème soludécadron-néomycine au niveau du visage, sur le reste du corps le traitement local est à base de solution de Milian et d'une pâte à l'oxyde de zinc. Par ailleurs le traitement général comprend du cortancyl (25 mg par jour au début).

Au niveau du visage on obtient seulement une sédation du prurit. Les lésions ne paraissent pas influencées.

En janvier 1961, ce malade est toujours hospitalisé, la maladie évoluant par poussées.

La crème soludécadron-néomycine n'a eu qu'une action anti-prurigineuse.

Observation n° 17

V... Georges, 66 ans.

Malade atteint d'érythème polymorphe. On utilise la crème soludécadron-néomycine sur les éléments les plus prurigineux au niveau des membres supérieurs.

On obtient une sédation rapide du prurit sans action notable sur les éléments proprement dits.

Observation n° 18

D... Alice, 64 ans.

Malade atteinte d'un ulcère de la jambe gauche. Cette malade a présenté une phlébite avec thrombose de la veine iliaque (vérifiée par phlébographie).

L'ulcère apparut peu de temps après cette thrombose. La malade a été traitée plusieurs mois par des méthodes classiques (pâte de zinc, solution de Milian) qui ont été mal supportées, engendrant notamment un prurit intense.

On utilise alors la crème soludécadron-néomycine qui est d'emblée remarquablement bien supportée, et qui entraîne en quelques semaines une guérison avec une cicatrisation de bonne qualité. Il est à noter qu'en plus il a été constaté une régression des troubles vaso-moteurs associés.

Observation n° 19

F... Louis, 48 ans.

Malade atteint d'un eczéma de la face antéro-externe de la jambe gauche.

Les traitements classiques ont été essayés tout d'abord. Il n'a été enregistré que peu d'amélioration, le prurit ayant notamment résisté à ces médications.

On utilise alors la crème soludécadron-néomycine. Le prurit disparaît au bout de 24 heures. Les lésions régressent très rapidement et sont en bonne voie de cicatrisation lorsque le malade doit quitter l'hôpital pour des raisons personnelles.

CONCLUSIONS

Nous avons expérimenté, en dermatologie, une crème associant le phosphate d'hexadécadron et la néomycine. Bien qu'elle ne représente pas dans son principe, une révolution thérapeutique, elle semble donner des résultats supérieurs à ceux des produits comparables existants déjà.

A. Ces propriétés paraissent en rapport avec les facteurs suivants :

1. La solubilité du phosphate d'hexadécadrol qui permet une plus grande pénétration et une meilleure utilisation du pouvoir anti-inflammatoire bien que la concentration ne soit que de 1 $^{o}/_{oo}$.

2. Les qualités de la néomycine qui répondent aux impératifs de l'antibiothérapie locale.

3. Les propriétés de l'excipient qui jouent certainement un rôle déterminant. Nous n'avons enregistré aucun phénomène d'intolérance.

B. Nous noterons trois points qui méritent d'être soulignés :

1. Cette crème apporte un élément nouveau dans le traitement des ulcères de jambes. Elle s'avère un moyen thérapeutique efficace de ces plaies atones si tenaces.

2. Ses qualités anti-prurigineuses sont tout à fait remarquables, tout au moins lorsque le prurit a une étiologie locale.

3. Elle peut être utilisée sur les lésions suintantes.

C. Ceci dit, il faut souligner que la corticothérapie locale ne doit pas être systématique en dermatologie et ne doit pas faire renoncer aux thérapeutiques classiques.

1. Bien souvent elle n'aura qu'une action morbistatique.

2. L'indication principale sera la dermatose à gros élément inflammatoire et infectieux, mais limitée en surface.

3. Son emploi systématique pourrait amener des désillusions et faire oublier ses grandes possibilités.

Donc l'association de phosphate d'héxadécadrol et de néomycine dans une crème bénéficie d'une grande efficacité et de nombreuses indications. Nous avons personnellement obtenu de bons résultats avec elle sans avoir eu à déplorer d'incident. Elle semble une excellente arme, surtout pour l'omnipraticien pour lequel les thérapeutiques classiques du dermatologiste sont moins familières et parfois trop complexes pour la docilité relative de ses malades.

Vu, le Président du Jury,
Signé : J.-J. SAMBRON

Vu, le Doyen,
Signé : A. LAMACHE

N° 466 / S / MC
Vu et permis d'imprimer,
Rennes, le 7 mars 1961.

Le Recteur,
Signé : H. LE MOAL.

BIBLIOGRAPHIE

MIKOL C.	*La Clinique*, 1957, 514, 545-551.
CHARPY J., collab.	*Sem. Hôp.*, 1953, 54-55, 2624-2633.
CHARPY J., ODDOZE L.	*Sem. Hôp.*, 1953, 54-55, 2633-2639.
LAGRUE R.	*France Médicale*, 1960, 9, 475-489.
LACAPERE J., DELAVILLE G.	*Path. Biol.*, 1960, 8, 1-2, 29-36.
BONNIN J.	*Ouest Médical*, 1957, 10, 18, 610-617.
LICHTWITZ A., collab.	*Sem. Hôp.*, 1951, 84, 3337-3354.
PESTEL M.	*La Clinique*, 1958, 527, 469-473.
ROMANI J. D.	*Biologie Médicale.*
DAUTHERIBES P.	*Cahiers Méd. Auvergne*, 1959, 8, 393-430.
LECOMTE J.	*Revue Belge Path. Med. Exp.* (supplément XI, avril 1956).
SIDI E., BOURGEOIS-SPINASSE J.	*Rev. Méd. Prat.*, 1959, août-sept., 1139-1149.
UNGAR G.	*Gazette des Hôpitaux*, 1960, numéro spécial juin, 665-668.
DELAUNAY A., collab.	*Sem, Hôp.*, 1951, 43, 1863-1877.
ANNING S. T.	*Brit. Med. J.*, 1959, 5159, 1087-1089.
BETTLEY R. F.	*Brit. Med. j.*, 1959, 5158, 1015-1016.
BONNET J., FLORENS A.	*Provence Médic.*, 1959, 7, 187-189.
CHURCH R.	*Brit. Méd. J.*, 1954, 4857, 314-315.
DESAI S. C.	*Indian J. Derm. Venereol.*, 1956, 22, 2, 79-86.

FELLER H. *Münch. Med. Wschr.*, 1959, 16, 42, 1849-1853.

FELLER H. *Münch. Med. Wschr.*, 1959, 23, 43, 1894-1897.

KILE R. L., collab. *J.A.M.A.*, 1952, 148, 5, 339.

LIVINGOOD C. S., collab. *J.A.M.A.*, 1952, 148, 5, 334-339.

LUBOWOE I. I. *Arch. Dermatology*, 1955, 72, 164-173.

MAESTRI L. *Giornale Ital. Dermatol.*, 1959, 4, 100, 389-393.

MEYER de SCHMIDT J. J. *Bull. Mem. Soc. Med. Paris*, 1960, 4, 29-33.

NONCLERCQ M. E. *Bull. Soc. Franç. Dermat. Syphil.*, 1956, 3, 279-280,

RAVINA A. *Presse Médicale*, 1952, 60, 59, 1237-1238.

TEMINE P., collab. *Marseille Méd.*, 1960, 97, 1, 5-14.

TOUSSAINT P., collab. *Arch. Belge Dermat. Syphil.*, 1956, 12, 1, 43-46.

WAREMBOURG H., PAUCHANT M. *Feuillets du Praticien*, 1959, 185, 245-248.

FRANÇOIS A. *Ouest Médical*, 1959, 12, 22, 728-733.

HURIEZ C. *Maroc Médical*, 1960, 423, 799-803.

HURIEZ C. *Bull. Soc. Fr. Dermat. Syphil.*, 1959, 5, 673-675.

HURIEZ C. *Bull. Soc. Fr. Dermat. Syphil.*, 1959, 3, 288-301.

STOUGHTON R. B. *J.A.M.A.*, 1959, 170, 1311.

BUSINCO L., collab. *Minerva Medica*, 1959, 50, 72, 2803-2813.

SCHNEIDER W. *Deutsch Med. Wschr.*, 1959, 84, 50, 2219-2222.

NEVEU T. *J. de Physiologie*, 1960, supplément II, 52, 3.

BACQ Z. M. *Principes de physiopathologie et de thérapeutiques générales.* Sciences et Lettres Ed., Liège, 1959.

DOMENJOZ R. *Actualités Pharmacologiques*, 1954, 73-94.

HALPERN B. N. *Actualités Pharmacologiques*, 1960, 109-130.

DELAUNAY A., BAZIN S. VI^e^ Congrès International de thérapeutique, Strasbourg, octobre 1959, 217-238.

MENKIN V. VI^e^ Congrès International de thérapeutique, Strasbourg, octobre 1959, 239-274.

ROSKAM J., collab. VI^e^ Congrès International de thérapeutique, Strasbourg, octobre 1959, 275-294.

ROSKAM J., Van CAUWENBERGE VI^e^ Congrès International de thérapeutique, Strasbourg, octobre 1959, 295-308.

HALPERN B. VI^e^ Congrès International de thérapeutique, Strasbourg, octobre 1959, 309-320.